



TITLE:

症状日誌を用いた前立腺肥大症に対するTamsulosin投与1週間の即効性評価の試み

AUTHOR(S):

富田, 雅之; 潁川, 普; 池本, 庸; 中條, 洋; 波多野, 孝史;
吉良, 慎一郎; 水尾, 敏彦; 各務, 裕

CITATION:

富田, 雅之 ...[et al]. 症状日誌を用いた前立腺肥大症に対する
Tamsulosin投与1週間の即効性評価の試み. 泌尿器科紀要 2009, 55(4):
193-197

ISSUE DATE:

2009-04

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/74776>

RIGHT:

許諾条件により本文は2010-05-01に公開

症状日誌を用いた前立腺肥大症に対する Tamsulosin 投与 1 週間の即効性評価の試み

富田 雅之¹, 額川 普¹, 池本 庸¹, 中條 洋²
波多野孝史¹, 吉良慎一郎¹, 水尾 敏彦¹, 各務 裕³

¹東京慈恵会医科大学泌尿器科教室

²社会保険大宮総合病院泌尿器科, ³江戸川病院泌尿器科

ONE-WEEK EFFECTS OF TAMSULOSIN ON BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA ASSESSED WITH A DAILY SYMPTOM SCORE

Masayuki TOMITA¹, Shin EGAWA¹, Isao IKEMOTO¹, Hiroshi NAKAJO²,
Takashi HATANO¹, Shinichiro KIRA¹, Toshihiko MIZUO¹ and Yutaka KAGAMI³

¹The Department of Urology, Jikei University School of Medicine

²The Department of Urology, Omiya General Social Insurance Hospital

³The Department of Urology, Edogawa Hospital

The early effects of Tamsulosin within one week of administration on lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) were investigated. Patients with newly diagnosed BPH were randomized into a Tamsulosin group and a Eviprostat group. Changes in subjective symptoms daily for 7 days after the start of administration and in the 4th week (8 times in total) were evaluated using seven symptoms in the International Prostate Symptom Score (IPSS) and the quality of life (QOL) index entered in a self-scoring diary kept by the patients daily. In the Tamsulosin group, the IPSS total score showed significant improvements. Significant improvements were observed in the incomplete emptying and frequency scores from the day after the start of administration, in the intermittency and straining scores from day 2, in the urgency and weak stream scores from day 3 and in the nocturia score from day 5. The QOL index significantly improved on day 7. In comparison with Eviprostat, Tamsulosin showed a stronger improvement tendency in the total IPSS, voiding symptoms score and incomplete emptying score and the difference was significant. The difference between the two groups was especially marked for the intermittency and weak stream scores and Tamsulosin showed significantly better early effects. Tamsulosin also showed significantly better early effects than Eviprostat in the QOL index. In conclusion, it was clear that Tamsulosin caused significant improvement in lower urinary tract symptoms associated with BPH as a whole from a very early stage within one week after administration.

(Hinyokika Kyo 55 : 193-197, 2009)

Key words : Benign prostatic hyperplasia, Tamsulosin, Early effects, Eviprostat, Daily symptom score

結 言

前立腺肥大症 (BPH) の自覚症状に対する tamsulosin の効果は, 早期に認められることは周知の通りである. その根拠となる報告の多くは, tamsulosin を投与開始して 2 週間後か 4 週間後を第 1 回目の評価ポイントとしている¹⁾. しかし多くの泌尿器科医は, もっと早期に治療効果が現れている印象を持っているにちがいない. 残念ながら文献的には, そのことを証明するような, 投与直後から 2 週間以内に評価を行っている報告はきわめて稀である. Tamsulosin によって, BPH の排尿障害のうちの症状が, いつから改善し始めるのか, ほとんど論じられていないのである.

そこで今回われわれは, tamsulosin 投与直後から 1 週間以内の即効性を検討するため, international prostate symptom score (IPSS) を基にした変法の症状日誌を用いて自覚症状改善の推移を解析した.

方 法

超音波検査または直腸診で, 新規に前立腺肥大症と診断された患者を対象とした.

選択基準 ; ①50 歳以上, ②IPSS 8 点以上, QOL スコア 2 点以上, ③前立腺推定体積 20 ml 以上, ④最大尿流率 15 ml/sec 未満

除外基準 ; ①排尿機能に影響を及ぼすと考えられる薬剤を服用中, ②排尿障害を起こす他の疾患を有する (前立腺癌, 神経因性膀胱, 尿道狭窄, 前立腺炎), ③

前立腺・膀胱の手術歴・放射線治療歴がある, ④心臓・循環器系に重篤な障害を有する

以上の基準に合致した患者を無作為に, tamsulosin 0.2 mg・1日1回朝投与群 (tam 群) および対象薬 eviprost 1回2錠, 1日3回投与群 (evp 群) に振り分けた.

評価項目として, IPSS 合計スコア, および IPSS に用いられている7症状 (残尿感, 昼間頻尿, 尿線途絶, 尿意切迫感, 尿勢減弱, 腹圧排尿, 夜間頻尿) のサブスコア, QOL スコアを用いた. 7症状について, 毎日6段階で評価 (0~5点: 35点満点) する日誌を独自に作成した. すなわち, オリジナルの IPSS の『この1カ月の間に, …』という条件を『今日1日で, …』に変えて, IPSS を連日記載する方法 (以後, daily IPSS と呼ぶ) をとった. 患者に各薬剤投与開始後7日間と4週間後の計8回の採点をしてもらい, 4週間後に回収した.

QOL スコアについても同様の方法を用い, 7日目と4週間後の計2回を, 7段階で評価 (0~6点) した.

以上より得られた自覚症状の推移は, daily IPSS の合計スコアおよび各サブスコアと QOL スコアについて平均値 \pm SD で表し, 各薬剤投与前後の比較を Wilcoxon's signed-rank test で, 2群間での治療効果の比較を Wilcoxon's rank-sum test で有意差検定した. $P \leq 0.05$ を統計学的に有意差ありと判定した.

結 果

有効性解析対象として tam 群26例, evp 群38例の内

Table 1. Characteristics of patients treated with tamsulosin and eviprost IPSS, international prostate symptom score; QOL, quality of life; Qmax, maximal urinary flow rate. Values show mean \pm SD.

	Tamsulosin	Eviprost	P value
Age (years)	65.5 \pm 6.5	67.8 \pm 5.3	NS
Prostate volume (cm ³)	33.1 \pm 14.7	34.1 \pm 11.4	NS
IPSS	18.3 \pm 6.6	17.7 \pm 6.1	NS
Storage symptom score	7.2 \pm 3.2	7.4 \pm 2.7	NS
Frequency	3.3 \pm 1.5	3.1 \pm 1.6	NS
Urgency	1.8 \pm 1.7	1.8 \pm 1.7	NS
Nocturia	2.1 \pm 1.1	2.6 \pm 1.1	NS
Voiding symptom score	8.6 \pm 3.5	7.8 \pm 4.3	NS
Intermittency	3.3 \pm 1.7	2.6 \pm 2.0	NS
Weak stream	3.3 \pm 1.6	3.5 \pm 1.8	NS
Straining	2.0 \pm 1.7	1.7 \pm 1.8	NS
Incomplete emptying	2.5 \pm 2.0	2.5 \pm 1.8	NS
QOL index	4.7 \pm 0.9	4.6 \pm 1.0	NS
Qmax (ml/sec)	11.3 \pm 8.5	9.6 \pm 4.7	NS
Residual urine volume (ml)	34.6 \pm 37.7	45.5 \pm 72.6	NS

訳となった. 対象年齢は tam 群で59~72歳 (65.5 \pm 6.53歳), evp 群で62~72歳 (67.8 \pm 5.27歳) であり, 投与直前の IPSS と QOL スコアはそれぞれ, tam 群で18.3 \pm 6.64点, 4.7 \pm 0.93点, evp 群で17.7 \pm 6.09点, 4.6 \pm 0.95点あった. 前立腺体積, 最大尿流率 (Qmax) を含め, 両群での患者背景には統計学的な有意差は認められず, 同様な母集団での検討であることが示唆された (Table 1).

Daily IPSS では, tam 群では投与前から7日目まで平均値で18.3, 14.6, 14.2, 12.4, 11.4, 10.6, 10.5, 10.7点と経時的な改善を示し, 投与前と比較して1日目にはすでに統計学的に有意な改善を示し ($p < 0.01$), この有意な改善は投与期間中継続していた (Fig. 1). Evp 群でも経時的な改善傾向はみられたが, 有意な改善を示したのは, 投与後4日目になってからであった. Daily IPSS は, tam 群のほうがより早期にかつ強い改善を示し, 群間に統計学的有意差が認められた ($p < 0.05$).

排尿症状 (尿線途絶, 尿勢減弱, 腹圧排尿の合計), 蓄尿症状 (昼間頻尿, 尿意切迫感, 夜間頻尿の合計) のスコア別にみても, tam 群で経時的な改善を示し《排尿症状スコア (投与前から7日目: 以下同); 8.6, 7.1, 6.7, 5.7, 5.2, 5.0, 4.8, 4.9点, 蓄尿症状スコア; 7.2, 5.8, 5.7, 5.2, 4.7, 4.4, 4.6, 4.5点》, 排尿症状スコアは投与後2日目から, 蓄尿症状スコアは3日目から統計学的に有意な改善が認められた. Evp 群では, 排尿症状スコアは投与1週間後まで改善を示さず (投与前7.8点, 7日目7.8点), tam 群の改善の早さおよび度合いが evp 群と比べ有意に優っていた. 蓄尿症状スコアについては, evp 群も経時的な改善を示し (7.4, 6.8, 6.7, 6.2, 5.6, 5.8, 5.3, 5.6点), tam 群同様に投与後3日目には統計学的に有意な改善を認めたが, tam 群の方が evp 群に比し, 改善傾向が早期かつ強い傾向が見られた.

QOLスコアは, tam 群において7日目に統計学的に有意な改善を認めた (投与前4.7点に対して7日目3.4点). 一方, evp 群では1週間以内にはほとんど改善が見られなかった (投与前4.6点に対して7日目4.2点). 7日目の結果を2群間で比較すると, tam 群における改善が evp 群に比し有意に優っていた. これらより QOL の改善についても, tamsulosin に即効性のあることが示唆された.

7つの各症状の推移を Fig. 2 に示す. Tam 群は7症状すべてのサブスコアにおいて, 投与後の1週間に経時的な改善を示していた. 投与翌日から残尿感と昼間頻尿スコア, 2日目から尿線途絶と腹圧排尿スコア, 3日目から尿意切迫感と尿勢減弱スコア, そして5日目から夜間頻尿スコアの各症状スコアが有意な改善を示した. 一方, evp 群では昼間頻尿と夜間頻尿ス

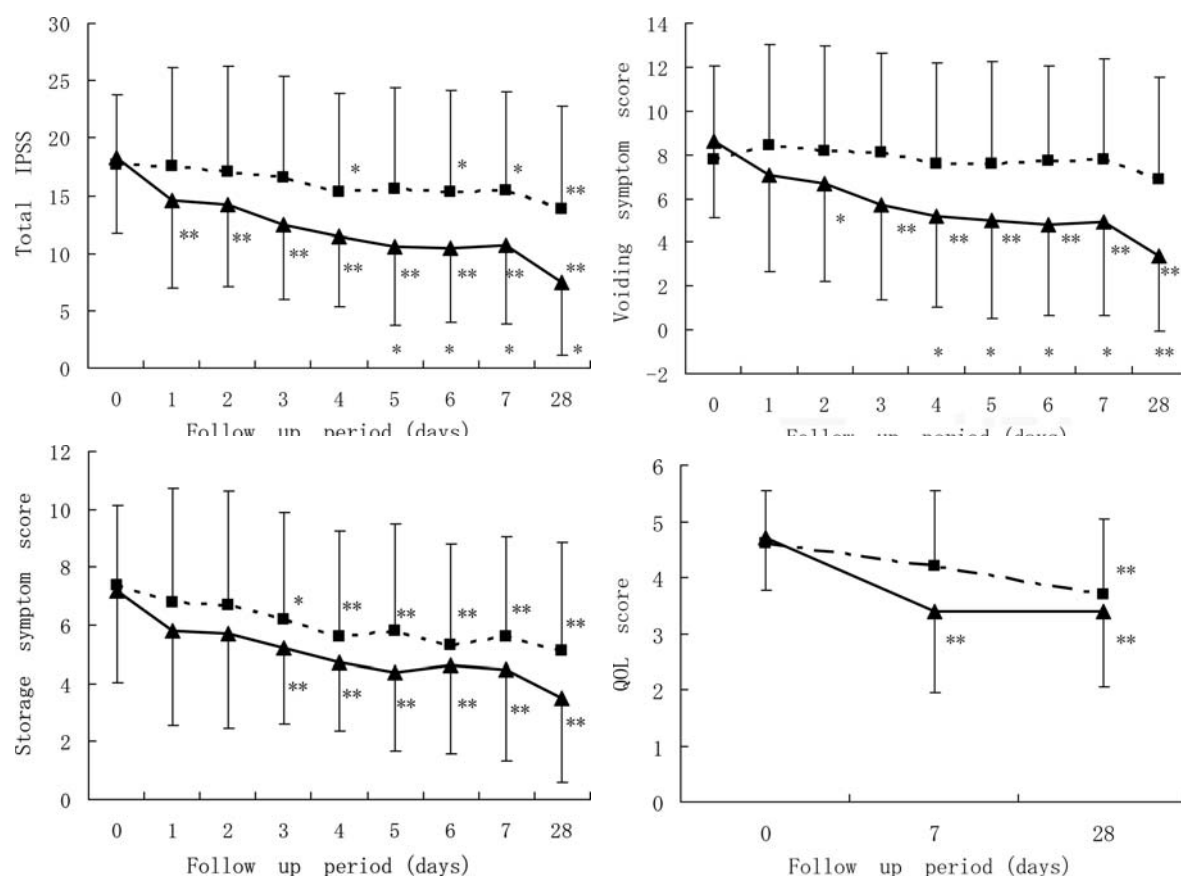


Fig. 1. Changes in daily symptom, including International Prostate Symptom Score (IPSS), voiding symptom score, storage symptom score, quality of life (QOL) score, treated with tamsulosin (▲) and eviprostat (■). Wilcoxon's signed rank test in comparisons at baseline and after drug administration and Wilcoxon's rank-sum test in comparisons of therapeutic effects between the two groups (above X-axis). Mean \pm SD. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$.

コアが経時的改善を示し、投与後3日目から統計学的に有意な改善を認めたが、尿勢減弱、尿線途絶、尿意切迫感および腹圧排尿スコアは、投与後7日間ではほとんど変化を認めなかった。特に、尿線途絶スコアと尿勢減弱スコアについては、改善の度合いの比較で、tam群でevp群に対して、はっきりとした有意差が認められた。

さらに、tam群において7日目と4週間目の比較を行った。QOLスコアおよび残尿感、昼間頻尿、尿線途絶、尿意切迫感、尿勢減弱、腹圧排尿、夜間頻尿の全7症状の各サブスコアは、いずれも投与7日目と4週間目が同等の点数であり、tamは投与後7日以内に急激な改善効果を発揮していることが示唆された。

考 察

BPHの自覚症状に伴うtamsulosinの効果は比較的早期に認められる。BPH患者123例に対するtamsulosinの長期成績を検討したIchiokaらの報告では、IPSSやQOLスコアなどの自覚症状は投与後1カ月で急激な改善を示し、それ以後数年はその効果を維持するような経過をたどっている²⁾。このようにtamsulosinがBPHの自覚症状に対して、最初の1カ

月で有意に改善効果を示すことは、泌尿器科医にとって周知のこととなっている。では、1カ月以内での評価はどうだろうか？いわゆる早期効果を報告した文献の多くは、投与後1回目の治療効果の評価ポイントを早くも投与2週間後に設定しており、その結果をもとに早期効果ありと論じられている。もっと早い2週間以内の評価を行っている論文はきわめて少ないが、Narayanらの報告³⁾では、投与後4日目を1次エンドポイントとしている。それによると905例のBPH患者に対してtamsulosinを投与した結果、IPSS合計スコアが投与前の19.0点から4日後には14.2点に有意に下がったと報告している。しかしながら、この試験でのtamsulosinの投与量は1日0.4mgと、日本における適正量である0.2mgの倍量であり、今回の検討と正確な比較はできない。日本における早期効果の検討ではHoriuchiらの報告があり、27例に対してtamsulosin 0.2mgを投与して週1回・4週間の評価を行っている⁴⁾。その中でIPSS合計スコアおよび残尿感、尿勢減弱の各症状スコアが投与後1週間で、それぞれ17.4→13.4点、2.4→1.6点、4.0→2.9点と有意な改善を認めたと報告している。われわれの検討でも、この3つのスコアはそれぞれ18.3→10.7点、2.5→1.2点、3.3

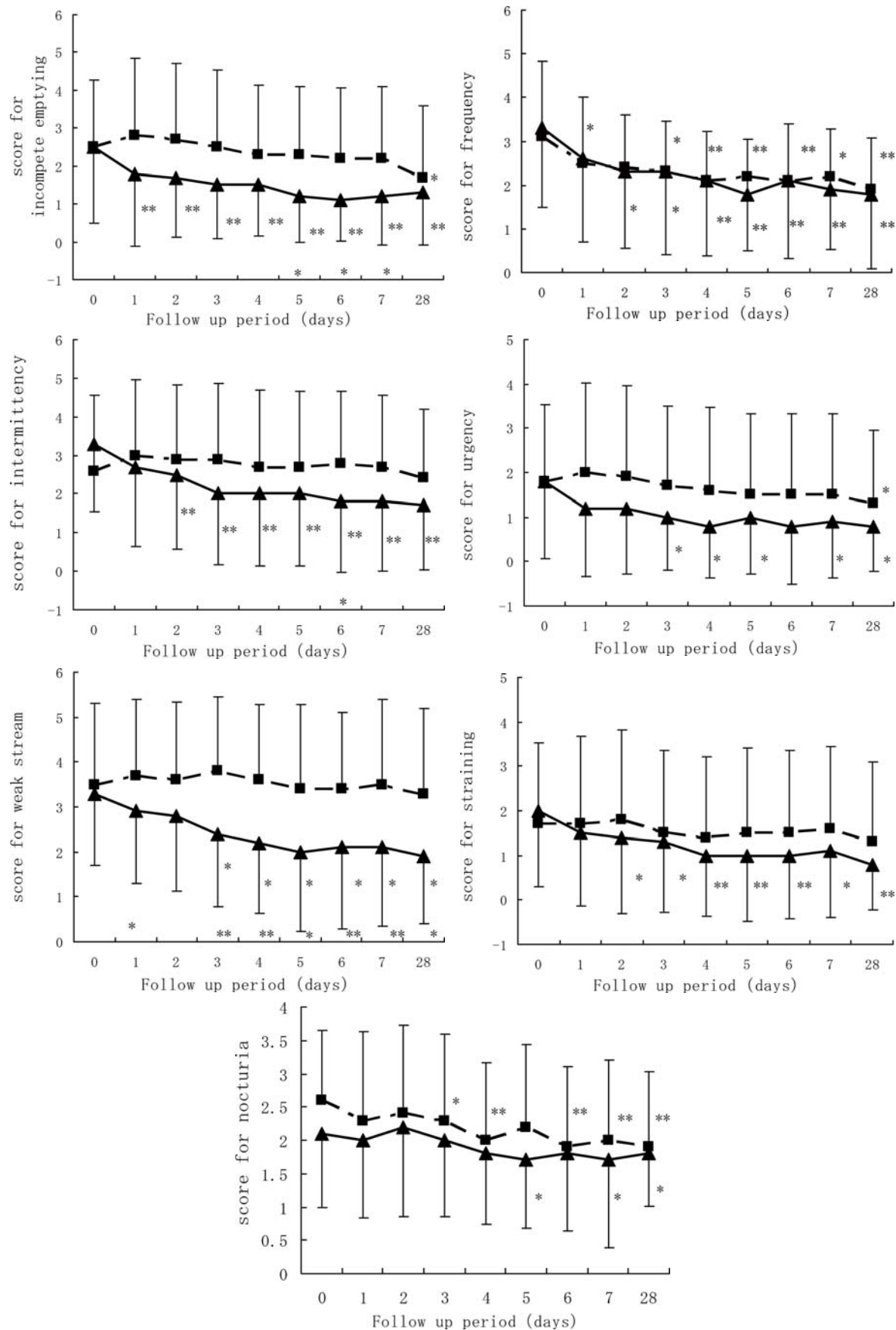


Fig. 2. Changes in daily symptom, including subscore for incomplete emptying, frequency, intermittency, urgency, weak stream, straining, nocturia, treated with tamsulosin (▲) and eviprostat (■). Wilcoxon's signed rank test in comparisons at baseline and after drug administration and Wilcoxon's rank-sum test in comparisons of therapeutic effects between the two groups (above X-axis). Mean \pm SD. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$.

→2.1点と有意に改善しており, 1週間以内に早期に改善する可能性が高いと考えられた. その他の昼間頻尿, 尿線途絶, 尿意切迫感, 腹圧排尿, 夜間頻尿の各症状スコアについても, 今回のわれわれの検討では1週間で有意な改善がみられ, Horiuchi らの報告でも改善傾向が認められている.

今回の検討では placebo 効果を排除するため, tamsulosin とは作用メカニズムの異なる eviprostat を対照薬とした. Eviprostat は $\alpha 1$ 受容体遮断作用や抗ホルモン作用を有さず, 抗炎症作用や排尿促進作用や殺菌作用により, BPH の諸症状を改善させる植物製剤である⁵⁾. 約40年も使われ続け, 日本の泌尿器科医はその有効性を実感しているものの, IPSS, QOL スコアなど正確な評価を行った検討はきわめて少ない. Song らは eviprostat の12週間投与で IPSS, QOL スコアが有意に改善を示したと報告している⁶⁾. 一方で, Yamashita らの報告では, eviprostat の4~6週間の投与により IPSS 合計スコアおよび7症状のサブスコア, QOL スコアは有意な改善をみられなかったとしており⁷⁾, その文献的な評価は一定ではない.

この対象群 eviprostat との比較で, daily IPSS 合計スコアの改善は tam 群のほうが優れていることが示され, 5日目からは群間に統計学的有意差が認められた(グラフ下段*). さらに, 投与前に比し, tam 群では投与翌日から daily IPSS の有意な改善が認められ, 即効性に優れていることが確認された. また, 排尿症状スコアは tamsulosin 投与2日目, 排尿後症状である残尿感スコアは投与翌日に投与前に比べ有意な改善を示し, その改善効果は4日目ないし5日目には evp 群に比し有意差が認められ, tamsulosin の即効性ならびに改善効果に優れていることが示された. 蓄尿症状に対しても投与前に比較して tamsulosin 投与1日目に昼間頻尿, 3日目に尿意切迫感, 5日目に夜間頻尿が有意な改善を示し, 蓄尿症状についても即効性が期待できることが示された. これらの結果から, ある程度の placebo 効果の残存を考慮しても, tamsulosin が IPSS 合計スコアならびに各症状スコアに対する1週間以内の速やかな改善効果を有していると考えられた.

今回の検討で BPH に伴う下部尿路症状全般に tamsulosin に1週間以内の即効性が示唆され, われわれは1つの仮説をたてた. それは tamsulosin の自覚症状に対する効果は, 投与後最初の1週間で急激に改善し, その後は緩やかなカーブで改善の経過をたどるといふ仮説である. それを実証するために, 1週間の評価を終え, さらに4週間後に評価のエンドポイントを

設定した. その結果, 残尿感, 昼間頻尿, 尿線途絶, 尿意切迫感, 尿勢減弱, 腹圧排尿, 夜間頻尿のいずれの改善も7日目と4週間目でほとんど変化を示さず, BPH に伴う下部尿路症状は, tamsulosin 投与1週間以内で急激に改善がもたらされるものと考えられた. また治療効果は, 4週間後まで維持されており, tamsulosin 継続投与の必要性をうかがわせるものであった. これらの結果を反映し, QOL スコアの改善も1週間で得られ, 患者にも tamsulosin の即効性が十分認識されることが明らかとなった.

結 語

Tamsulosin は BPH に伴う下部尿路症状に対し, きわめて早期に改善を示し得る, いわゆる即効性プロファイルを有する薬剤であると結論づけられた.

参 考 文 献

- 1) 上野 精, 山田 豊, 滝花義男, ほか: 高齢者の前立腺肥大症に対する塩酸タムスロシンの効果と血中濃度. 泌尿器外科 **10**: 171-175, 1997
- 2) Ichioka K, Ohara H, Terada N, et al.: Long-term treatment outcome of tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. Int J Urol **11**: 870-875, 2004
- 3) Narayan P, O'Leary MP and Davidai G: Early efficacy of tamsulosin versus terazosin in the treatment of men with benign prostatic hyperplasia: a randomized, open-label trial. J Applied Res **5**: 237-245, 2005
- 4) Horiuchi K, Tsuboi N, Hattori T, et al.: The short-term effects of tamsulosin in Japanese men with benign prostatic hyperplasia. Nippon Ika Daigaku Zasshi **66**: 382-387, 1999
- 5) Ishigooka M, Hashimoto T, Hayami S, et al.: Clinical and retrospective evaluation of eviprostat: a non-hormonal and non-neuropharmacological agent for benign prostatic hyperplasia. Int Urol Nephrol **27**: 61-66, 1995
- 6) Song Y, Li NC, Wang XF, et al.: Clinical study of Eviprostat for the treatment of benign prostatic hyperplasia. Zhonghua Nan Ke Xue **11**: 674-676, 2005
- 7) Yamanishi T, Yasuda K, Kamai T, et al.: Single-blind, randomized controlled study of the clinical and urodynamic effects of an alpha-blocker (naftopidil) and phytotherapy (eviprostat) in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Int J Urol **11**: 501-509, 2004

(Received on July 11, 2008)

(Accepted on December 22, 2008)